

# «ДИАМАНТ». Старт наблюдательной программы по эффективности терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга и когнитивными расстройствами

**В** Москве с 23 по 25 сентября 2016 г. было проведено стартовое совещание, посвященное запуску наблюдательной неинтервенционной программы «ДИАМАНТ» по изучению эффективности и безопасности препарата Диваза у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) (дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП)) и когнитивными расстройствами. На заседании со вступительным словом выступил координатор программы, профессор, д.м.н. В.А.Парфенов.



Выступает координатор наблюдательной программы «ДИАМАНТ», профессор, д.м.н. В.А. Парфенов

Затем слово взял главный руководитель проектов клинических исследований, к.м.н. А.Н. Фаращук. Он отметил, что компания «Материя Медика Холдинг» (ММХ) была создана в 1992 г., в настоящий момент на рынке безрецептурных препаратов России и стран СНГ представлено более 20 выпускаемых ею препаратов. Компания ведет кропотливую научную работу, которая включает как доклиническую экспериментальную часть, так и клинические исследования. В связи с ростом регуляторных требований, желанием расширить географию клинических исследований, увеличением количества продуктов в 2009 г. в структуре ММХ был создан клинический отдел. Сейчас это подразделение состоит из нескольких групп: группы по мониторингу клинических исследований, являющейся основным звеном взаимодействия между исследовательским центром и компанией, группы по обработке данных и биостатистике, а также группы по контролю качества, занимающейся отслеживанием выполнения всех процедур исследований согласно предусмотренным стандартам. В опросах, проводимых среди большого количества исследовательских центров, часто отмечается, что организация и проведение клинических исследований ММХ ничем не отличаются от таковых в европейских компаниях. В на-

стоящее время проводится активное привлечение к сотрудничеству исследовательских центров из других стран. Так, сейчас помимо России есть исследовательские центры на Украине, в Белоруссии, Узбекистане, ожидается одобрение открытия центра в Казахстане. С 2009 г. была проведена колоссальная работа в области клинических исследований: 38 из них были одобрены Министерством здравоохранения РФ, более 30 исследований с участием 6500 пациентов были проведены на базе 328 центров. В первую очередь это регистрационные исследования всех продуктов компании, также проводятся постмаркетинговые исследования по расширению терапевтических показаний, наблюдательные программы. Основные направления этой работы – изучение противовирусных препаратов, препаратов, применяющихся в неврологической и урологической практике, а также для борьбы с ожирением.

На совещании было особо подчеркнуто, что исследования ММХ соответствуют всем современным требованиям и проводятся по стандартам качества клинической практики GCP, с учетом особенностей локального законодательства. Активно используются информационные технологии. Так, с 2012 г. во всех клинических исследованиях ММХ используется электронная система ввода данных, что позволило избавить исследовательские центры от бумажных самокопирующихся регистрационных карт. Система адаптирована для российских исследователей, создана собственная рандомизационная система голосового управления, которая позволяет правильно и корректно распределять препараты, в ней предусмотрен веб-доступ через стационарный компьютер или смартфон. Все системы переведены на русский язык, что устраняет такой стоп-фактор, как отсутствие знания иностранных языков. Для тех исследований, в которых лабораторные данные являются ключевыми, используются центральные лаборатории «Инвитро», «Синэво», «Хеликс», «Диалаб».

Очень важной областью деятельности ММХ является обучение врачей-исследователей. Практически на каждом совещании по клиническим исследованиям проводятся семинары по надлежащей клинической практике. Выделяется день, когда исследователь, не имеющий сертификата GCP, может его получить или освежить свои знания, если в этом есть необходимость. Помимо этого, проводится дистанционный мониторинг качества работы исследовательских центров. Результаты всех ключевых исследований представлены в соответствующих изданиях в России, а также размещаются на сайте *clinicaltrials.gov*, на котором компания зарегистрирована с начала 2010 г. Там можно найти информацию об участвующих исследовательских центрах, критериях эффективности и неэффективности применяемой терапии. Информация динамично обновляется, по завершении исследования результаты сразу публикуются на сайте. Докладчик отметил наличие публикаций по всем препаратам в цитируемых международных журналах.

А.Н. Фаращук отдельно были отмечены преимущества внедрения электронных карт, что позволило не только облегчить работу центров, но и обеспечить контроль за проведением исследований. Такой мониторинг позволяет также выявлять некорректные данные, ошибки и, соответственно, принимать меры по их устранению. Используемые диаграммы, различные методики, такие как метод Граббса, закон Бенфорда, помогают выявлять ненормальное распределение данных и находить подозрительные в отношении возможной фальсификации центры.



Профессор, д.м.н. В.А. Парфенов и главный руководитель проектов клинических исследований НПФ «Материя Медика Холдинг», к.м.н. А.Н. Фаращук

В заключение докладчик еще раз отметил стремление компании ММХ к выходу на европейский рынок, для реализации чего были получены консультации в Великобритании и США. А.Н. Фаращук также напомнил о том, что наблюдательные программы, бесспорно, являются важной частью исследовательской программы.

В продолжение заседания выступил профессор, д.м.н., руководитель клиничко-аналитического отдела НПФ «Материя Медика Холдинг» А.Б. Глазунов с сообщением о наблюдательных исследованиях в целом. Он отметил, что ранее таких крупных неинтервенционных наблюдательных исследований в нашей стране не проводилось. Что же такое наблюдательное исследование? Согласно директиве Европейского союза от 21 апреля 2001 г., это те исследования, в которых препарат назначается исключительно в рамках зарегистрированной инструкции по его применению, и решение о тактике обследования и назначении препарата врач принимает самостоятельно, т. к. протоколом исследования это не регламентируется. Важным отличием наблюдательного исследования от интервенционных и малоинтервенционных является отсутствие дополнительных методов лабораторно-инструментальной диагностики. Все происходит в рамках рутинной клинической практики. Наблюдательное исследование помогает оценить действие препарата «в жизни»: действительно ли он так эффективен, как было показано на этапе его регистрации.

Первая задача, которую решает наблюдательное исследование, – подтверждение эффективности препарата в условиях реальной клинической практики. Другим очень важным моментом является уточнение профиля рисков, т. е. безопасности использования данного препарата. Конечно, у каждой

фармакологической компании есть свой фармаконадзор, собирающий спонтанные сообщения о нежелательных явлениях (НЯ) от пациентов, врачей, провизоров. Но для набора данных о тысяче подобных сообщений потребуются десятки лет. В случае наблюдательного исследования в течение короткого времени (приблизительно полгода) появляются данные о безопасности препарата от нескольких тысяч пациентов. Данные, получаемые в наблюдательных исследованиях, важны по причине того, что они отражают безопасность препарата для пациентов и подтверждают его эффективность.



Доклад профессора, д.м.н., руководителя клиничко-аналитического отдела НПФ «Материя Медика Холдинг» А.Б. Глазунова

Препарат Диваза – современный препарат, обладающий ноотропным, сосудистым и антиоксидантным свойствами. Эти действия обусловлены компонентами, входящими в состав Дивазы, такими как: релиз-активная форма антител к белку S-100 – мозгоспецифическому белку, который играет большую роль в регуляции различных процессов в нервной системе, в стабильности мембраны нейронов (антиоксидантное действие), а также релиз-активные антитела к эндотелиальной NO синтазе, участвующей в ключевом механизме эндотелиальной функции, – регуляции сосудистого тонуса и, как следствие, в регуляции микроциркуляции и перфузии головного мозга.

Целью программы «ДИАМАНТ» в первую очередь является изучение эффективности применения препарата Диваза в клинической практике у амбулаторных пациентов с когнитивными расстройствами на фоне ХИГМ. Пациенты с данной патологией представляют одну из самых больших групп среди обращающихся за помощью на амбулаторном этапе. Препарат Диваза будет применяться по стандартной схеме: 2 таблетки 3 р./сут в течение 3 мес. Для количественной оценки когнитивных функций планируется использовать Монреальскую шкалу MoCa. Данные, включаемые в анализ: антропологические данные, диагноз основного заболевания, продолжительность и схема приема препарата Диваза, данные шкалы MoCa до приема и после окончания приема препарата, характер и количество побочных эффектов, возникших при приеме Дивазы. В первую очередь будет оцениваться динамика когнитивной сферы по MoCa как самый объективный критерий эффективности. Дополнительно будет проведена субъективная оценка действия препарата врачами и пациентами.

Анализ частоты побочных реакций является уникальной возможностью убедиться в том, что прием препарата безопасен. Важно, чтобы врачи, работающие в программе (их будет 700), четко понимали, что НЯ – это абсолютно нежелательное проявление с медицинской точки зрения, возникающее при приеме препарата. Собранные от врачей и пациентов данные о НЯ будут сгруппированы, определены тенденции их преобладания, что даст возможность понять, все ли они были учтены в предрегистрационных исследованиях. В связи с этим появится возможность за короткое время определить реальный терапевтический профиль препарата как со стороны эффективности, так и со стороны безопасности его назначения. В исследовании будет включено 7000 человек, что представляет собой гораздо большее количество, чем то, что включалось ранее в рандомизированные исследования, проводившиеся компанией. Наблюдательные исследования в России не проходят регистрацию, но тем не менее протокол этого исследования прошел одобрение независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

В следующем выступлении профессор, д.м.н. В.А. Парфенов рассмотрел вопросы дифференциального диагноза и лечения ДЭП. Он охарактеризовал ведущие признаки сосудистых когнитивных расстройств, т. е. ДЭП или ХИГМ, на основании которых можно выставлять данный диагноз. В первую очередь это наличие когнитивных нарушений неамнестического характера, т. к. при наличии амнестических нарушений всегда высока вероятность болезни Альцгеймера. Второе – это острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений, что предполагает сосудистый генез. Необходима их оценка по данным нейропсихологического обследования. Также важно наличие признаков сосудистого поражения головного мозга: инфаркты, кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз и отсутствие клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных за другие неврологические заболевания. Не стоит исключать и сочетанные ишемические заболевания сердца и периферических артерий.

Если рассматривать сосудистую патологию мозга и болезнь Альцгеймера, отличить их друг от друга крайне сложно, к тому же наблюдается их частое сочетание, поэтому выделение той или иной патологии затруднительно. Докладчик отметил, что если в проводимое наблюдательное исследование будут включены и пациенты с болезнью Альцгеймера, то опасности это не представляет. За рубежом все исследования, связанные с диагностикой сосудистой и дегенеративной патологии, требуют биологических маркеров деменции. Однако в нашей стране проведение таких исследований не распространено из-за их дороговизны. Если анализировать международную классификацию болезней, то диагноз ХИГМ устанавливается в случае, если никакой другой патологии не выявляется, а при проведении исследования головного мозга определяется снижение перфузии.

В продолжение заседания профессор, д.м.н. В.В. Захаров (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, кафедра нервных болезней) осветил проблему диагностики и лечения когнитивных нарушений. Он отметил важность оценки врачом когнитивных функций пациента в поставке точного диагноза заболевания головного мозга. В соответствии с последней классификацией DSM-5 (2013 г.), выделяют 7 ког-

нитивных функций: гнозис, память, речь, праксис, внимание, так называемые управляющие функции – планирование и контроль, а также социальный интеллект, т. е. способность к восприятию эмоций другого человека, пониманию ситуации.

В настоящее время с целью объективной оценки когнитивных функций применяются нейропсихологические методики. Простейшей из них является тест «Мини-Ког», когда пациента просят запомнить 3 слова, нарисовать часы, а затем спрашивают, какие слова упоминались в самом начале исследования. Данная методика вполне подходит для выявления серьезных нарушений в условиях амбулаторного приема. Более полноценную оценку когнитивных функций проводят с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE) или Монреальской когнитивной шкалы. MMSE является «золотым стандартом» оценки когнитивных функций, вошедшим во все руководства и учебники. Однако и у MMSE есть существенные недостатки: она недостаточно чувствительна к легким и умеренным когнитивным нарушениям и «работает» на пациентах с деменцией; не содержит так называемых «лобных» тестов, а при многих заболеваниях, в частности при сосудистых поражениях, в первую очередь страдают именно лобные отделы. По этой причине методика неплоха для диагностики болезни Альцгеймера, но совершенно не подходит для диагностики легких или умеренных сосудистых когнитивных расстройств.

С целью преодоления этих недостатков в 2007 г. была разработана Монреальская когнитивная шкала (MoCa), являющаяся усовершенствованной версией MMSE. Для выполнения тестирования с ее помощью требуется около 10 мин. Многие ее пробы повторяют MMSE, но в MoCa дополнительно включены «лобные» тесты, что расширяет спектр выявляемых патологий и делает ее чуть более сложной для выполнения, соответственно, более чувствительной. Если MMSE работает только при деменции, то MoCa-тест – и при умеренных когнитивных нарушениях.



Выступает профессор, д.м.н. В.В. Захаров

В продолжение обсуждения темы диагностики ДЭП выступил д.м.н. М.В. Замерград (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова), представив слушателям доклад «Вестибулярное головокружение под маской дисциркуляторной энцефалопатии». Часто диагноз ДЭП устанавливают при повторяю-

щихся приступах вестибулярного головокружения в среднем и пожилом возрасте, при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Также в случае, когда больные жалуются на частые головокружения, имеет место и маскирующаяся под них неустойчивость, ведь хронического головокружения вестибулярного характера не существует. И, наконец, любое головокружение, которое не удается ни с чем связать, в комбинации с сопутствующими ССЗ и возрастом дает повод для установки диагноза ДЭП.

Под этим диагнозом могут скрываться многие заболевания. Самые распространенные: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, центральное позиционное головокружение, повторяющиеся приступы спонтанного головокружения, хроническая неустойчивость, неврологические заболевания, проявляющиеся ортостатической гипотонией или атаксией, мультисенсорной недостаточностью.



У микрофона д.м.н. М.В. Замерград

Однако ДЭП не может быть причиной истинного вестибулярного головокружения – всегда есть другие причины. Головокружение может быть связано с какими-либо иными заболеваниями, зачастую не сосудистыми. Но если пациенты жалуются скорее на неустойчивость, то тогда стоит склоняться именно к ДЭП.

Основным направлением лечения ДЭП является профилактика прогрессирования сосудистой патологии го-

лового мозга, профилактика снижения качества жизни. В этом случае необходима физическая нагрузка, возможно добавление вазоактивных, ноотропных препаратов.



Доклад ассистента кафедры неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова В.А. Головачевой

В заключение заседания ассистент кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова В.А. Головачева рассказала о диагностике первичных головных болей (ГБ), скрывающихся под маской ДЭП. При обследовании пациента, предъявляющего жалобы на ГБ, в первую очередь следует определить, к какой форме относится данная жалоба: первичная это ГБ или вторичная. У 90% пациентов, обращающихся к врачу, будет выявлен первичный характер ГБ. Согласно международной классификации, ГБ, связанных с ХИГМ, не существует. Однако при выявлении снижения памяти, повышенной утомляемости не исключены сочетанные с ДЭП заболевания. В этом случае изменения головного мозга можно определить по данным МРТ.

Подводя итоги заседания, В.А. Парфенов отметил, что основная идея запуска наблюдательной неинтервенционной программы «ДИАМАНТ» по изучению эффективности и безопасности препарата Диваза у пациентов с ХИГМ (ДЭП) и когнитивными расстройствами принята всеми участниками и будет использована в исследовании, что должно положительно отразиться и на его результатах, и в целом на динамике состояния пациентов.

# ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат  
с антиоксидантными свойствами  
для лечения хронических нарушений  
мозгового кровообращения

молодость мозга



активная жизнь



- ▲ улучшает память, внимание
- ▲ устраняет проявления астении
- ▲ улучшает мозговой кровоток
- ▲ нейтрализует свободные радикалы



РУ ЛСР-006646/10-090710  
www.materiamedica.ru  
на правах рекламы

**схема приема:**  
**2 таблетки**  
**3 раза в день**  
**в течение 3 месяцев**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ